

(19)
ČESKÁ
REPUBLIKA



ÚŘAD
PRŮMYSLUVÉHO
VLASTNICTVÍ

(21) Číslo přihlášky: **2006-773**
(22) Přihlášeno: **05.12.2006**
(40) Zveřejněno: **18.06.2008**
(Věstník č. 6/2008)
(47) Uděleno: **06.01.2009**
(24) Oznámení o udělení ve Věstníku: **11.02.2009**
(Věstník č. 6/2009)

(13) Druh dokumentu: **B6**

(51) Int. Cl.
C07D 333/20 (2006.01)
C07B 63/00 (2006.01)
A61K 31/381 (2006.01)
A61P 25/24 (2006.01)

(56) Relevantní dokumenty:

WO 2004/056795; WO 2005/108386; CZ 2006-7; CZ 297 555; WO 2006/099433; CZ 286 122.

(73) Majitel patentu:

Zentiva, a. s., Praha, CZ.

(72) Puvodce:

Ridvan Luděk Ing. Ph.D., Praha, CZ

Cinibulk Josef Ing. Ph.D., Praha, CZ

Zátopková Monika Ing. Ph.D., Ostrava, CZ

Plaček Lukáš Ing., Bruntál, CZ

(74) Zastupce:

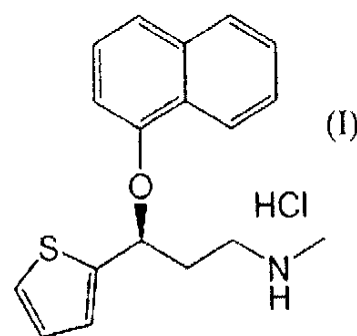
ROTT, RŮŽIČKA & GUTTMANN Patentová,
známková a advokátní kancelář, Ing. Ivana Jirotková,
Nad Štolou 12, Praha 7, 17000

(54) Název vynálezu:

Způsob čištění hydrochloridu (S)-N-methyl-3-(1-naftyloxy)-3-(2-thienyl)propylaminu

(57) Anotace:

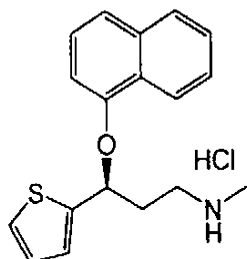
Způsob čištění hydrochloridu (S)-N-methyl-3-(1-naftyloxy)-3-(2-thienyl)propylaminu (duloxetinu) vzorec I, zahrnující
(a) převedení látky vzorec I na její volnou bázi působením organické nebo anorganické báze ve vodném prostředí,
(b) převedení báze látky I na krystalický hydrochlorid působením kyseliny chlorovodíkové v organickém rozpouštědle nebo směsi organických rozpouštědel, přičemž se uvolnění báze provádí působením vodného roztoku KOH, NaOH, K₂CO₃, Na₂CO₃ nebo amoniaku na hydrochlorid vzorec I a jako rozpouštědlo pro extrakci a následné převedení báze látky I na její hydrochlorid se použije organické, s vodou omezeně mísitelné rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel, vybrané ze skupiny, kterou tvoří methyl tere-butyl ether, ethylacetát, aceton, ethylmethylketon nebo jejich vzájemné směsi, a rozpouštění hydrochloridu vzorec I v minimálním množství methanolu obsahujícího 0 až 50 % vody a jeho opětovné převedení do pevného stavu (vysrážení) přidávkou méně polárního rozpouštědla.



Způsob čištění hydrochloridu (*S*)-*N*-methyl-3-(1-naftyloxy)-3-(2-thienyl)propylaminu

Oblast techniky

Vynález se týká nového postupu čištění hydrochloridu (*S*)-*N*-methyl-3-(1-naftyloxy)-3-(2-thienyl)propylaminu vzorce I



(I)

známého pod generickým názvem duloxetin.

Dosavadní stav techniky

Duloxetin je inhibitorům zpětného vychytávání serotoninu a noradrenalinu, má terapeutické využití v oblasti např. deprese a urinární inkontinence. Molekula duloxetinu je chirální; jako účinná látka se používá (*S*)-enantiomer.

Příprava duloxetinu a jeho meziproduktů je popsána např. v dokumentech EP 0 273 658, US 5 362 886, WO 2004/005239, US 7 169 938. Běžně používané postupy jsou uvedeny v následujícím schématu 1.

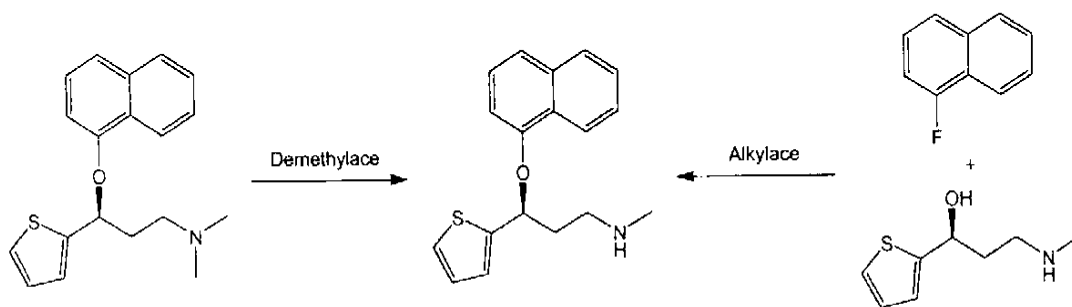
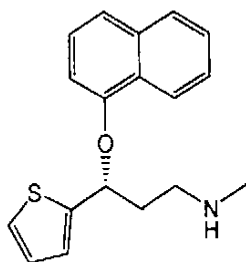


Schéma 1

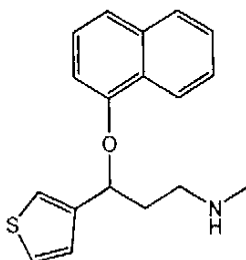
Příprava soli duloxetinu je popsána v příkladu 2 (příprava 2) patentu US 5 362 886. Konečný produkt vzniká působením koncentrované kyseliny chlorovodíkové na roztok báze duloxetinu v ethylacetátu. K okyselené reakční směsi se přidá očkovací krystal hydrochloridu duloxetinu a směs se naředí dalším ethylacetátem, po 30 minutovém míchání se směs opět zahustí na původní objem načež se míchá 1 hodinu při teplotě místnosti a 1 hodinu při teplotě 0 °C.

Při reprodukci tohoto postupu se však ukázalo, že získaný duloxetin hydrochlorid není zcela čistý a bezbarvý.

Mezi hlavní nečistoty duloxetinu patří (*R*)-enantiomer vzorce II a polohový izomer (*S*)-*N*-methyl 3-(1-naftyloxy)-3-(3-thienyl)propylamin vzorce III, které jsou zmíněny v přihláškách WO 2006/099433 a WO 2006/099468.



(II)



(III)

Surový produkt může obsahovat řadu dalších nečistot, např. produkty rozkladu duloxetinu v kyselém prostředí (1-naftol a další). Způsob závěrečného dočištění je tedy velmi důležitý pro dosažení požadované kvality substance a také výtěžku.

V patentech CZ 297 560 a CZ 297 555 (oba Zentiva) je v příkladech uvedeno jako rozpouštědlo používané pro závěrečnou krystalizaci ethylacetát (EtOAc) a ethylmethyleketon (MEK).

V přihláškách vynálezů WO 2006/099433 a WO 2006/099468 (obě TEVA) je popsána příprava duloxetinu o vysoké chemické i enantiomerní čistotě, které je docíleno krystalizací surového duloxetin hydrochloridu z vody nebo z organických rozpouštědel a jejich směsí s vodou. Jako vhodná rozpouštědla pro krystalizaci jsou kromě již výše uvedených ethylacetátu a ethylmethyleketonu nárokována tato: aceton, methyl terc-butylether (MTBE), ethanol, isopropanol a n-butanol.

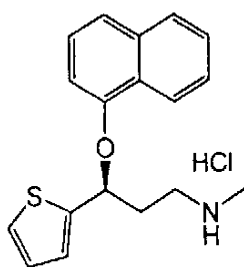
Při krystalizaci se využívá vyšší rozpustnosti čištěné látky za tepla, typicky refluxu, než za chladu. Znamená to, že při krystalizaci je látka vystavena tepelnému namáhání, které může mít za následek její částečný rozklad. To se může výrazně projevit obzvláště ve velkých objemech, kde je zahřívání a chlazení časově – a také energeticky – náročné. Tento způsob krystalizace může být sice velmi účinný z hlediska výsledné čistoty, na druhé straně může být velmi neefektivní z hlediska výtěžku, obzvláště u látek s malým rozdílem rozpustnosti za vysoké a nízké teploty.

Duloxetin hydrochlorid patří do skupiny látek s takovýmto malým rozdílem rozpustnosti za vysoké a nízké teploty a navíc podléhá rozkladu za tepla, tudíž pro něho krystalizace využívající zahřívání na vysokou teplotu roztoku není příliš vhodným způsobem čištění.

Předkládaný vynález přináší výhodné řešení přípravy vysoce čistého duloxetinu.

Podstata vynálezu

Vynález se týká nového způsobu čištění hydrochloridu (S)-N-methyl-3-(1-naftyloxy)-3-(2-thienyl)propylaminu vzorce I.



(I)

který zahrnuje

- 5 (a) převedení látky vzorce I na její volnou bázi působením organické nebo anorganické báze ve vodném prostředí.

- (b) převedení báze látky I na krystalický hydrochlorid působením kyseliny chlorovodíkové v organickém rozpouštědle nebo směsi organických rozpouštědel, přičemž se uvolnění báze provádí působením vodného roztoku KOH, NaOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 nebo amoniaku na hydrochlorid vzorce I a přičemž se jako rozpouštědlo pro extrakci a následné převedení báze látky I na její hydrochlorid použije organické, s vodou omezeně mísitelné rozpouštědlo nebo směs rozpouštědel, vybrané ze skupiny, kterou tvoří methyl terc-butyl ether, ethylacetát, aceton, ethylmethylketon nebo jejich vzájemné směsi.

- 15 Výhodně se na uvolnění 1 g báze látky I použijí 2 ml vodného roztoku Na_2CO_3 a jako rozpouštědlo se pro extrakci a následné převedení báze látky I na její hydrochlorid použije 5 ml směsi methyl terc-butyl etheru a ethylmethylketonu v poměru 4:1.

- 20 Bázi duloxetinu lze také připravit demethylací (*S*)-*N*-methylduloxetinu popř. reakcí 1-fluor-naftalenu s (*S*)-*N*-methyl-3-hydroxy-3-(2-thienyl)propanaminem. Surová reakční směs se obvykle naředí vodou, pH vodné vrstvy se v případě potřeby upraví na hodnotu 7 až 12 a báze duloxetinu se extrahuje do vhodného organického rozpouštědla, které je s vodou omezeně mísitelné. Vhodná rozpouštědla pro extrakci jsou např. methyl terc-butylether (MTBE), ethylacetát (EtOAc), methylisobutylketon, toluen, 2-methyltetrahydrofuran, atd.

- 25 Roztok báze duloxetinu v organickém rozpouštědle se vhodným způsobem vysuší nebo se přímo použije k přípravě duloxetin hydrochloridu. Tento roztok může tedy obsahovat určité množství vody v rozmezí 0 až zhruba 5 objemových %.

- 30 Neutralizační reakcí duloxetinu báze rozpuštěného v organickém rozpouštědle popř. směsi organických rozpouštědel obsahujícím 0 až 5 % vody s kyselinou chlorovodíkovou se připraví pevný hydrochlorid duloxetinu. Při přípravě duloxetin hydrochloridu se běžně používá 35% roztok kyseliny chlorovodíkové ve vodě. Na výtěžek a čistotu duloxetin hydrochloridu má značný vliv použité organické rozpouštědlo resp. směs rozpouštědel a obsah vody. V tabulce I jsou shrnuty analýzy chemické a optické čistoty spolu s výtěžky duloxetin hydrochloridu získaného neutralizační reakcí 35% vodného roztoku kyseliny chlorovodíkové a báze duloxetinu připravené z 10 g výchozího surového duloxetin hydrochloridu působením 20 ml vodného roztoku anorganické báze a následnou extrakcí duloxetinu báze do 80 ml organického rozpouštědla. Chemická čistota byla hodnocena HPLC, optická čistota CE.

Tabulka 1. Vliv podmínek na kvalitu substance připravené ze surového hydrochloridu duloxetinu převedením na bázi a následnou neutralizační reakcí s konc. kys. chlorovodíkovou

Exp. číslo	Podmínky (použitá anorg. báze / org. rozpouštědlo)	3-izomer III	Suma nečistot	(R)-izomer II	Výtěžek
Výchozí materiál	-	0,16 %	0,52 %	0,30 %	-
1	KOH / MTBE:MEK (6:1)	0,09 %	0,36 %	0,25 %	62 %
2	KOH / EtOAc	0,09 %	0,40 %	0,20 %	33 %
3	Na ₂ CO ₃ / EtOAc:MTBE (6:1)	0,09 %	0,13 %	0,12 %	63 %
4	KOH / EtOAc:MEK (6:1)	0,08 %	0,10 %	0,25 %	42 %
5	NH ₃ (aq.) / EtOAc:MTBE (5:1)	0,07 %	0,16 %	0,11 %	72 %

Dalším aspektem tohoto vynálezu je způsob čištění hydrochloridu (*S*)-*N*-methyl-3 (1-naftyl-oxy)-3-(2-thienyl)propylaminu vzorce I, který zahrnuje rozpuštění této látky v minimálním množství methanolu, obsahujícího 0 až 50 % vody, a její opětovné převedení do pevného stavu (vysrážení) přidávkem méně polárního rozpouštědla.

Duloxetin hydrochlorid je poměrně dobře rozpustný, především při vyšší teplotě, v polárních protických rozpouštědlech, jako jsou např. voda nebo nižší alkoholy, popř. jejich směsi. Obzvláště dobře se hydrochlorid duloxetinu rozpouští v methanolu. Rozpustnost v tomto rozpouštědle při teplotě 20 °C je 50 g/100 ml a při 50 °C přes 70 g/100 ml. Při ředění roztoku duloxetin hydrochloridu v methanolu jiným, méně polárním rozpouštědlem (např. EtOAc, MEK, MTBE, atd.) se rozpustnost znatelně snižuje a z roztoku se vylučuje pevný duloxetin hydrochlorid. Postupné přidávání méně polárních rozpouštědel může probíhat při teplotě -20 až 65 °C, s výhodou při -5 až 5 °C. Methanol může obsahovat určité množství vody, a to 0 až 45 %, s výhodou 0 až 10 % vody. Tento proces, tj. vysrážení rozpuštěného hydrochloridu duloxetinu z roztoku přidávkem jiného rozpouštědla, lze využít k snadnému a efektivnímu čištění této látky. Účinnost tohoto postupu dokládá tabulka 2.

Výchozí surový hydrochlorid duloxetinu (10 g) byl rozpuštěn při 25 °C v 20 ml methanolu a při teplotě 0 až 5 °C následně vysrážen v krystalické formě přidávkem uvedeného organického rozpouštědla.

Tabulka 2. Vliv použitého organického rozpouštědla a množství vody na kvalitu substance připravené vysrážením duloxetin hydrochloridu z roztoku v methanolu přidavkem méně polárního rozpouštědla

Exp. číslo	Podmínky (použitá rozpouštědla)	3-izomer III	Suma nečistot	(R)-izomer II	Výtěžek
<i>Výchozí materiál</i>	-	0,16 %	0,52 %	0,30 %	-
1	MeOH / MTBE (1:3)	0,14 %	0,18 %	0,05 %	93 %
2	MeOH / MEK (1:6)	0,08 %	0,07 %	0,04 %	81 %
3	MeOH / EtOAc (1:6)	0,09 %	0,16 %	0,11 %	49 %
4	MeOH / MEK / MTBE (1:3:3)	0,09 %	0,14 %	0,09 %	86 %
5	MeOH / voda / MTBE (2:1:6)	0,08 %	0,15 %	0,10 %	62 %

Výhodou tohoto postupu je oproti klasické krystalizaci, tj. rozpuštění látky za horka (obvykle za refluxu) a pozvolném ochlazení roztoku za současné krystalizace, nízká energetická i materiálová náročnost, jednoduchost a účinnost provedení.

Tyto výše zmíněné postupy čištění látky vzorce I jsou snadno proveditelné i ve velkém měřítku, protože není nutno náročně zahřívat a vzápětí chladit velké objemy roztoku. Za nízkých teplot je rovněž značně omezen rozklad rozpuštěné látky.

Vynález je blíže osvětlen na následujících příkladech.

Příklady provedení vynálezu

Příklad 1

(S) N-methyl-3-(1-naftyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin hydrochlorid (100 g) se rozmíchá v 10% vodném uhličitane sodném (200 ml) a volná báze duloxetinu se extrahuje do MTBE (2x 200 ml). Roztok se naředí MEK (100 ml) a za míchání se pomalu přikape konc. HCl v takovém množství, aby pH matečného louhu bylo 3 až 5. Vyloučený hydrochlorid duloxetinu se odsaje a promyje MTBE. Výtěžek 84 g (84 %).

Příklad 2

(S) N-methyl-3-(1-naftyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin hydrochlorid (100 g) se rozmíchá ve vodném 12% amoniaku (200 ml) a volná báze duloxetinu se extrahuje do EtOAc (2x 200 ml). Roztok se naředí MTBE (100 ml) a za míchání se pomalu přikape konc. HCl v takovém množství, aby pH matečného louhu bylo 3 až 5. Vyloučený hydrochlorid duloxetinu se odsaje a promyje MTBE. Výtěžek 75 g (75 %).

Příklad 3

5 (S)-N-methyl-3-(1-naftyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin hydrochlorid (100 g) se rozpustí v methanolu (200 ml) při 40 °C. Po ochlazení na 5 °C a naočkování se během 1 hodiny přikape MTBE (400 ml). Vyloučený hydrochlorid duloxetinu se odsaje a promyje MTBE. Výtěžek 95 g (95 %).

10 Příklad 4

15 (S)-N-methyl-3-(1-naftyloxy)-3-(2-thienyl)propylamin hydrochlorid (100 g) se rozpustí v methanolu (200 ml) při 40 °C. Po ochlazení na 5 °C a naočkování se během 1 hodiny přikape směs MTBE (200 ml) a MEK (200 ml). Vyloučený hydrochlorid duloxetinu se odsaje a promyje MTBE. Výtěžek 89 g (89 %).

Přehled použitých analytických metod20 *Hodnocení chemické čistoty*

Kolona: Luna C18 (25 x 4,6 cm, 5 µm)

Teplota kolony: 30 °C

Mobilní fáze: A: 0,01M fosfátový pufr (pH 6,3); B: acetonitril; C: methanol

25

Eluce:

čas (min)	% složky A	% složky B	% složky C
0	50	40	10
3	50	40	10
20	20	70	10
27	20	70	10
28	50	40	10
35	50	40	10

30 Průtok: 1,0 ml/min

Detekce: UV 220 nm

Detekční limit: 0,01 %

Hodnocení optické čistoty

35

Kapilára: Agilent Technologies „extended light path capillary“ (40 cm)

Teplota kolony: 30 °C

Základní elektrolyt: 0,375 g tris(hydroxymethyl)aminomethanu a
300 µl 85 % H₃PO₄ v 100 ml vody

40 Separační elektrolyt: 35 mg of HS-β-CD v 0,8 ml základního elektrolytu

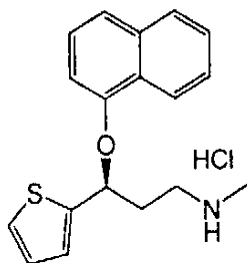
Napětí: -15 kV

Detekce: UV 235 nm

Detekční limit: 0,04 %

PATENTOVÉ NÁROKY

- 5 1. Způsob čištění hydrochloridu (*S*)-*N*-methyl-3-(1-naftyloxy)-3-(2-thienyl)propylaminu vzorce I



(I)

- 10 **vyznačující se tím**, že zahrnuje

- (a) převedení látky vzorce I na její volnou bázi působením organické nebo anorganické báze ve vodném prostředí,
- 15 (b) převedení báze látky I na krystalický hydrochlorid působením kyseliny chlorovodíkové v organickém rozpouštědle nebo směsi organických rozpouštědel, přičemž se uvolnění báze provádí působením vodného roztoku KOH, NaOH, K_2CO_3 , Na_2CO_3 nebo amoniaku na hydrochlorid vzorce I a přičemž se jako rozpouštědlo pro extrakci a následné převedení báze látky I na její hydrochlorid použije organické, s vodou omezeně mísitelné rozpouštědlo nebo směs rozpouště-
- 20 del, vybrané ze skupiny, kterou tvoří methyl terc-butyl ether, ethylacetát, aceton, ethylmethylketon nebo jejich vzájemné směsi.

2. Způsob podle nároku 1. **vyznačující se tím**, že se na uvolnění 1 g báze látky vzorce I použijí 2 ml vodného roztoku Na_2CO_3 a že jako rozpouštědlo pro extrakci a následné převedení báze látky vzorce I na její hydrochlorid se použije 5 ml směsi methyl terc-butyl etheru a ethylmethylketonu v poměru 4:1.
- 25

3. Způsob čištění hydrochloridu (*S*)-*N*-methyl-3-(1-naftyloxy)-3-(2-thienyl)propylaminu vzorce I, definovaného v nároku 1. **vyznačující se tím**, že zahrnuje rozpuštění této látky v minimálním množství methanolu obsahujícího 0 až 50 % vody a její opětovné převedení do pevného stavu (vysrážení) přidavkem méně polárního rozpouštědla vybraného ze skupiny, kterou tvoří methyl terc-butyl ether, ethylmethylketon a jejich vzájemné směsi.
- 30

4. Způsob podle nároku 3. **vyznačující se tím**, že se 1 g hydrochloridu látky vzorce I rozpustí ve 2 ml methanolu obsahujícího méně než 10 % vody při teplotě 25 °C a pak se pozvolna při teplotě 0 až 5 °C přidá 10 ml směsi methyl terc-butyl etheru a ethylmethylketonu v poměru 1:1.
- 35

40

Konec dokumentu